

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-101856

(43)公開日 平成7年(1995)4月18日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/19

識別記号  
ACJ  
AGZ

A 23 G 3/30  
A 61 K 9/20  
47/32

B  
Z

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数12 FD (全8頁)

(21)出願番号 特願平6-54421

(22)出願日 平成6年(1994)3月1日

(31)優先権主張番号 08/025, 174

(32)優先日 1993年3月2日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 591030248

ブロック・ドラッグ・カンパニー・インコ  
ーポレイテッド

BLOCK DRUG COMPANY

INCORPORATED

アメリカ合衆国ニュージャージー州ジャー  
ジー・シティ、コーネリソン・アベニュー  
257番

(72)発明者 ネイル・ジェイ・ナボリタノ

アメリカ合衆国 07023 ニュージャージ  
ー州 ファンウッド シャディ ランド

11

(74)代理人 弁理士 秋元 輝雄

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 口腔乾燥症状軽減の為の固形調剤形態製造物

(57)【要約】

【目的】 本発明は、口腔乾燥症候群の救済・症状の軽  
減の為の、固形調剤形態製造物に関し、本発明によっ  
て、口腔乾燥症状を軽減することができる固形調剤形態  
製造物を提供する事が出来る。

【構成】 薬学的に許容されている実質的に非齶蝕性の  
担体中に、ポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマー  
および唾液促進剤を含んでなる、固形調剤形態製造物で  
ある。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 口腔乾燥症候群の救済・症状軽減の為の固形製造物であって、薬学的に認可され実質的に非齶蝕性の担体中にポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマーと唾液促進剤を含んでなる固形製造物。

【請求項2】 唾液促進剤が、薬学的に認可されている有機酸であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の固形製造物。

【請求項3】 薬学的に認可されている有機酸がクエン酸であることを特徴とする特許請求の範囲第2項に記載の固形製造物。

【請求項4】 潤滑ポリマーがポリエチレンオキサイドを、ムチン、ポリカルボフィル、あるいはセルロースガムとの混合として含んでいることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の固形製造物。

【請求項5】 該固形製造物がミネラルイオン源およびフッ素源を含んでなることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の固形製造物。

【請求項6】 該固形製造物中に、該唾液促進剤が0.1~2%の量で存在し、該潤滑ポリマーが0.001~50%の量で存在し、ミネラルイオン源が0.1~15%の量で存在し、フッ素源が0.1~100ppmの量で存在し、担体が20~99%の量で存在する事を特徴とする特許請求の範囲第5項に記載の固形製造物。

【請求項7】 担体がソルビトールを含んでなることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の固形製造物。

【請求項8】 担体がキシリトール60%以下との組合わせでソルビトール40~98%を含んでなることを特徴とする特許請求の範囲第7項に記載の固形製造物。

【請求項9】 潤滑ポリマーがポリエチレンオキサイドを、ムチン、ポリカルボフィル、あるいはセルロースガムとの混合として含んでいることを特徴とする特許請求の範囲第8項に記載の固形製造物。

【請求項10】 該固形製造物がミネラルイオン源およびフッ素源を含んでなることを特徴とする特許請求の範囲第9項に記載の固形製造物。

【請求項11】 該固形製造物中に、該唾液促進剤が0.1~2%の量で存在し、該潤滑ポリマーが0.001~50%の量で存在し、ミネラルイオン源が0.1~15%の量で存在し、フッ素源が0.1~100ppmの量で存在し、担体が20~99%の量で存在する事を特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の固形製造物。

【請求項12】 該固形製造物中に、該唾液促進剤が0.2~1.5%の量で存在し、該潤滑ポリマーが0.01~5%の量で存在し、ミネラルイオン源が0.1~10%の量で存在し、フッ素源が1~5ppmの量で存在し、担体が85~98%の量で存在する事を特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の固形製造物。

【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、口腔乾燥症候群の救済・症状軽減の為の、固形調剤形態製造物に関する。更に詳しくは、薬学的に許容されている実質的に非齶蝕性担体中に、ポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマーおよび唾液促進剤を含んでなる、固形調剤形態製造物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】ゼロストミア (Zero stomia、口腔乾燥症) は唾液流出不全の結果によるものであり、様々な状態や原因となる薬品に関連している。状態としては、シッカ症候群 (シェーグレン症候群)、乾腺症、多腺機能障害、等のような病的な状態の結果であることがある。1986年の国際歯科研究学会報文によれば、300以上の通常使用される薬品が副作用として口腔乾燥を挙げており、その中で最も有力なものとして、鎮痛剤、鎮静剤、利尿剤や店頭取引の抗ヒスタミン剤でさえ含んでいると同時に、昇圧薬や抗うつ薬がある。更に、頭部・頸部の腫瘍に対する放射線治療の様な処置も口腔乾燥の感覚を生じさせる。また、年齢やストレスもゼロストミアに連係している。

【0003】唾液流出不全はしばしば、口内の舌を焼くような感覚、会話、食事、味覚等の困難さと言ったような症候群に原因が有る。それは粘膜伝染症、バクテリア性唾液腺炎、歯周病、および歯の齶蝕へと導くことも有る。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】口腔乾燥患者は様々な自己治癒処置を適用している。しかし何れも十分なものではない。水分や人工唾液のような液体治療は、短期間は効果が有り、人工唾液は天然唾液と同じ様な内容であるがまざい。シトリックリンジやハードキャンディのような固形助剤は歯のエナメル質を損傷することがあり、また潤滑の慰めにはあまりならない。

【0005】ヤボランジ誘導体のピロカルピンは、成功した唾液促進剤 (催唾剤) として使用されている。しかし、その薬品は、過剰涙や過剰粘液分泌鼻のような非特異的系統的副作用の様なことを奏することで知られているムスカリニ性作動薬である。その薬品はまた使用を誤ると、心臓停止の危険性も有している。

【0006】文献には様々な口腔乾燥の不快感を和らげる試みが為されている。米国特許第4,088,788号に記載されているようないくつかのものは、唾液を出すことを誘発する咀嚼の刺激を使用しており、また米国特許第4,400,372号にあるいくつかのものは、咀嚼と味覚の刺激を奏するよう酸を含有するチューリングガムを使用している。米国特許第5,156,845号には、酸味を付け、口腔乾燥を軽減するよう味覚の刺激を採用したトローチを教示しており、また歯の再ミネラル化を奏するよう、フッ素源を含んでいる。米国特許

第4, 265, 877号には同様の目的からフッ素源を含むチューリングガムを記載している。

【0007】ハッテンソンはニュージーランド薬学、7:30, 1987において、人工唾液錠剤の開発を記述している。彼は人工唾液を使用していたが、それは「無いよりはまだまし」程度の特徴であった。その理由は、短時間後に型の成長を支持しており、奏される効果は液体が連続的にでるまでは一時的なものであり、それは極めて社会生活上不便なものであり、製品に使用されているソルビトールは舌と粘膜に刺激や痛覚を生じさせる。2%溶液としてポリエチレンオキサイドが有効的に使用されていたことは記すべきことであるが、ハッテンソンは、ゆっくり舐めた時に、少量の水を要し、口内で溶解し、粘膜を被覆し、口腔乾燥症を軽減するような錠剤を調整しようとした。ポリエチレンオキサイド単独あるいはクエン酸と組合せた70~90%のポリエチレンオキサイド（着香料、甘味料有り無し）を含む組成が調整された。「幾つかの悲惨な結果」の後に、多分周囲からの水分吸収によるものであろう錠剤の流れ特性を阻害するようだったので、クエン酸が取り除かれた。

【0008】ハッテンソンは明らかにクエン酸に何の利点も見いだしておらず、その組成の困難さからその使用を取り止めた。その一方で本発明では、もし適当に組成してやれば、ポリエチレンオキサイドとクエン酸の両方を採用することによって、口腔乾燥症候群救済・症状軽減をするのに非常に効果的な製品を生み出すことが出来るこことを発見した。

【0009】従って、本発明の目的は、口腔乾燥症候群を助けるのに有効な新規な組成物を提供することである。利点のこの目的および他の目的は以下の記載から当業者に対し明らかにされていく。

#### 【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、口腔乾燥症状の軽減の為の、固形調剤形態製造物に関する。更に詳しくは、薬学的に許容されている実質的に非齶蝕性担体中に、ポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマーおよび唾液促進剤を含んでなる、固形調剤形態製造物に関する。

【0011】本発明によって、口腔乾燥症の軽減の為の固形調剤形態製造物を提供する事が出来る。固形調剤形態は、トローチ、タブレット、チューリングガム、錠剤等の形態であり、ポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマー、唾液促進剤、および薬学的に認可され実質的に非齶蝕性の担体である3種の基本的な構成要素を含んでなるものである。組成物は好ましくはミネラライオン源や、フッ素源となるものを含んでいてもよい。

【0012】本発明の製造物においては、従来公知の齶蝕性あるいは低齶蝕性、即ち実質的に非齶蝕性であるような担体物質あるいは組成物を使用することが出来

る。それゆえ、ここではトローチ、タブレット、チューリングガム、錠剤等の組成中に使用される担体物質が用いられる。使用される非齶蝕性あるいは低齶蝕性ポリオールの例としては、マンニトール、ガラクトール、イソマルトース等があげられる。好ましい担体は、約10~100%のソルビトール、好ましくは約40~98%、最も好ましくは約80~97%に、キシリトールを0~90%、好ましくは2~60%、最も好ましくは3~20%を組合せた構成のものである。担体は経口固形調剤形態中、約20~99%、好ましくは約85~98%を構成するものである。

【0013】本発明に使用される唾液促進剤（催唾剤）は、口内pHを歯の脱ミネラル化を生じるに十分な程度に低くすることが出来るような、薬学的に許可されている有機酸である。例としては、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、フマール酸等があげられる。クエン酸がその中でも好ましい薬剤である。唾液促進剤は一般的に、組成物の約0.1~2%、好ましくは約0.2~1.5%の量で存在する。その結果として、本発明の組成物は50%水溶液の状態では、約3~5のpH値を示す。

【0014】本発明の組成物は、潤滑目的のポリマーを約0.001~50%で、好ましくは0.01~5%の量で含んでいる。潤滑ポリマーは、通常、8,000~4,000,000、好ましくは約200,000~4,000,000の分子量を有するポリエチレンオキサイド（PEO）を含むものである。ポリエチレンオキサイドは単独あるいはムチン、セルロースガム、ポリカルボフィル等の他の潤滑ポリマーとの組合せで使用することが出来る。もしそれらが含まれる場合には、他のポリマーは組成物の約5%まで、好ましくは約2%まで含ますことが出来る。ポリエチレンオキサイドは、天然唾液中で潤滑を行う糖蛋白質のレベルでのその優れた潤滑特性やムチンとともに連絡化合物を形成するその能力から、口腔内での使用に特別に適している。

【0015】本組成物は歯の脱ミネラル化を引き起こす傾向を有するから、好ましくはミネラライオン源やフッ素源となるものを含有する。ミネラライオンは一般に唾液中に存在するものであり、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン酸等のイオンを含む。ミネラル源としては約0.1~15%、好ましくは約0.3~10%の量で存在する。フッ素は通常0.1~100ppm、好ましくは約1~5ppmの量で存在する。組成物は通常の固形調剤形態物質に含まれる他の要素を含むことも出来、その例としては着香料、着色料等がある。

【0016】臨床試験は様々な口腔乾燥対策製品の効果を評価すべく行われた。第1段階として、5種類の経口リソース、1種のトローチおよび2種のチューリングガムが較べられた。協力者には、試験の初めと1週間使用後

の被験物に対して9点スケールで評価をするよう要請した。結果は平均化され、それからはトローチの形態が最も好ましいことが判った。結果の一部を以下の表1に示す。表中、セルロースガムを含む市販の経口リンスと、  
経口リンス

クエン酸、市販の豚のムチン、ポリエチレンオキサイドの3者を含むトローチが比較されている。

【0017】

【表1】

トローチ

質問	基準ライン	1週間後	変化量	基準ライン	1週間後	変化量
乾燥性	4. 91	5. 73	+16. 1	4. 44	5. 84	+31. 5
食感	5. 76	5. 91	+2. 6	6. 32	6. 60	+4. 4
話感	5. 76	6. 36	+10. 4	5. 80	6. 32	+9. 0
平均	5. 48	6. 00	+9. 7	5. 52	6. 25	+15. 0

※変化量は%

【0018】トローチは、乾燥性においてほぼ2倍のレベルであり（31. 5%対16. 1%）、全体として3種の評価点（乾燥性、食べ易さ、話し易さ）での組み合わせた改良得点は、トローチで15%であったのに対し、経口リンスでは9. 7%でしかなかった。トローチの味の点は全般的に「適度に好ましい」であったのに対し、経口リンスは「普通」であった（9点スケール評価で7. 6対5. 0）。

【0019】7種の異なったトローチ組成物と1種のゲル組成物がそれから試験された。クエン酸およびポリエチレンオキサイドを含むトローチは、クエン酸のみを含むトローチに較べ、口腔乾燥症候群に対しより効果的であることが判った。以下の表2にその結果を示す。

【0020】

【表2】

クエン酸のみ含有

クエン酸及びPEO

質問	基準ライン	1週間後	変化量	基準ライン	1週間後	変化量
乾燥性	5. 30	5. 50	+3. 8	4. 80	5. 40	+12. 5
食感	5. 40	5. 90	+9. 3	5. 40	6. 30	+16. 7
話感	6. 30	6. 40	+1. 6	5. 80	6. 40	+10. 3
違和感	5. 50	5. 70	+3. 6	5. 10	5. 70	+11. 8
平均	5. 63	5. 88	+4. 6	5. 28	5. 95	+12. 8

【0021】全体として、4種の評価点（乾燥性、食べ易さ、話し易さ及び乾燥性の違和感の程度）での組み合わせた改良得点は、クエン酸単独のトローチが4. 6であったのに対し、クエン酸／ポリエチレンオキサイドを含むトローチでは12. 8であった。さらに両試薬を

含むトローチは、クエン酸単独のトローチよりも唾液流出に対する刺激の点でより好ましいことが判った。この結果は以下の表3に示す。

【0022】

【表3】

## 唾液流出速度の比較

	刺激無し	刺激有り	
	2%ケン酸リンス	ケン酸含有トローチ	ケン酸/PEO含有トローチ
グループI	0.09	0.40	0.34
(変化%)		(+344%)	(+277%)
グループII	0.11	0.49	-
(変化%)		(+345%)	(+418%)

【0023】この表3の結果において、流速は、耳下腺と頸下腺／舌下腺の半分の流速の総和を元に、mL/分で表されている。変化%は刺激無し時の流速からの変化量を示す。

【0024】ケン酸のみを含有するトローチではあわざった唾液流出で2倍以上であるが、ポリエチレンオキサイドの添加で唾液流出は4倍以上になった。

【0025】生体外での脱ミネラル化／再ミネラル化の研究が、歯のエナメル質に関する本製品の安全性としての特徴を確立すべく行われた。あるpHサイクリングプロトコルが確立され、その中では、エナメル試料は試験製品(50%溶液の形態)への5～15分間浸漬によって次に行われるデミネラル化する酢酸溶液に約6時間浸漬され、それから約17時間ミネラル化溶液に浸漬され、その後順次14日の期間行われる。エナメルはそれから横断ミクロ硬さ試験によって2つの深さで試験され、あわせて走査電子顕微鏡での観察が行われた。0.05%フッ化ナトリウムリンスが基準として使用され、顕著な脱ミネラル化は起きていなかった。ミネラル要素無しのトローチでは、市販のソルビトールベースのキャンディが脱ミネラル化が起きていたのに対し、同様に脱ミネラル化が起きていた。ポリエチレンオキサイドとケン酸とミネラル源を含むトローチは、他のトローチよりも実質的に低い脱ミネラル化の程度しか観察されなかつた。行われた試験は、本発明のトローチよりも約100倍フッ素を含むフッ素リンスや歯磨き粉処理に対し調整された。本願発明において以外に、ppmレベルでフッ素を含有する製品で酢酸によって生じた深刻な損傷を回復することは不可能であった。それにも拘らず、本発明のミネラル含有トローチは、脱ミネラル化試薬の不利

な効果を釣り合わせて十分な保護効果を提供できるようと思われる。走査電子顕微鏡からは、フッ素、カルシウム、リン酸を含有する試験トローチの優位性を目視で確認できた。

【0026】トローチは以下の様なハードキャンディ製造に於ける通常の手順で調整された。キシリトール及びミネラル源あるいはフッ素源を含む市販のソルビトール溶液は、大気圧下あるいは減圧下で約160°Cに加熱された。溶融物は約125°Cに冷却され、溶融物を攪拌すると同時にケン酸が添加された。105°Cで、潤滑ポリマーが分割されたソルビトール溶液に懸濁され、溶融物を攪拌すると同時に添加された。練薬は冷却され、温度が80～90°Cの範囲になった時に、アモルファス結晶ソルビトールの核形成に通常の粒子経の種ソルビトール粉が約0.01～1%、好ましくは0.1～0.5%の量で添加される。得られた溶融混合物は温度が75～90°Cの範囲の間に型に入れられ、それから30分から5時間の間、硬化される。硬化時間はトローチ組成物に含まれる要素や、その大きさ(通常0.5～5g程度)、型のタイプに応じて決定される。本発明によるトローチ組成物の例としては以下の実施例1から4に述べられている組成である。なお、ミネラルと書かれているものは塩化カリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムからなっており、またフッ素源としてはフッ化ナトリウムを使用した。

## 【0027】

## 【実施例】

## 実施例1

ミネラル (フッ素 2 ppm含有)	0. 9
P E O (分子量4,000,000)	0. 7
クエン酸	0. 7
水	2. 5
香料、着色料	0. 3
ソルビトール溶液	残部 (100となる)

## 【0028】実施例2

	% (wt/wt)
水素化処理澱粉加水分解物	20. 0
ミネラル (フッ素 1 ppm含有)	0. 9
P E O (分子量200,000)	1. 5
リンゴ酸	0. 5
水	2. 0
香料、着色料	0. 2
ソルビトール溶液	残部 (100となる)

## 【0029】実施例3

	% (wt/wt)
ミネラル (フッ素 5 ppm含有)	0. 9
P E O (分子量600,000)	0. 7
アスコルビン酸	0. 3
クエン酸	1. 0
水	2. 5
香料、着色料	0. 4
キシリトール	10. 0
ソルビトール溶液	残部 (100となる)

## 【0030】実施例4

	% (wt/wt)
ミネラル (フッ素 3 ppm含有)	0. 9
P E O (分子量4,000,000)	0. 7
P E O (分子量9,000)	30. 0
スマール酸	0. 2
水	3. 0
香料、着色料	0. 4
キシリトール	30. 0
ムチンMX (キシリトール中、豚)	1. 5
ソルビトール溶液	残部 (100となる)

## 【0031】実施例5

ユートンの圧縮力で圧縮され製造された。

タブレットとして、以下の組成の混合物が約20キロニ

	% (wt/wt)
混合デキストリン	42. 0
ミネラル (フッ素 4 ppm含有)	0. 2
クエン酸	2. 0

香料、着色料	0. 2
タルク	0. 9
PEO (分子量4,000,000)	0. 5
PEO (分子量600,000)	0. 1
ソルビトール	残部 (100となる)

【0032】チューイングガムを製造するように、以下の構成要素を昇温下で混合した。  
% (wt/wt)

チューイングガムベース (ドライフュス社製)	24. 0
水素化処理澱粉加水分解物	11. 5
ムチンMS (キシリトール中、豚)	6. 0
水	1. 9
香料、着色料	0. 4
グリセリン	1. 0
カプセル化クエン酸 (バルケム社製)	0. 5
PEO (分子量4,000,000)	0. 5
PEO (分子量600,000)	0. 1
レシチン	0. 4
粉末クエン酸	0. 4
ミネラル (フッ素1 ppm含有)	0. 3
カルシウムサッカリント	0. 1
ソルビトール	残部 (100となる)

【0033】以下の組成物を加熱し、溶融キシリトール (350g) に包んだ後に、所望の水分含量となるまで蒸発させ、錠剤が調整された。得られた混合物は、型に入れられ、その後に堅くゼリー状密度の製品となるよう更に蒸発させられた。

ゼラチン	100
水素化処理グルコースシロップ	500
キシリトール	350
クエン酸	35
ミネラル (フッ素1 ppm含有)	90
PEO (分子量600,000)	12
香料、着色料	3
水	215

#### 【0034】

【発明の効果】本発明は、口腔乾燥症候群の救済・症状の軽減の為の、固形調剤形態製造物に関し、薬学的に許容されている実質的に非齧蝕性担体中に、ポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマーおよび唾液促進剤を含んでなる、固形調剤形態製造物である。本発明によって、口腔乾燥症状の軽減に非常に有効な固形調剤形態製造物を提供する事が出来た。

【0035】本発明は前述の実施態様に関する記述されているが、多くの他の変更、修飾については当業者にとって明らかである。また、開示されている実施態様は本発明の一部であり、それによって制限されない。本明細書において、特に記載の無い限り、全ての「部」「パーセント」は重量によるものであり、全ての温度は°Cである。

## フロントページの続き

(72)発明者 クーーチェン・イエー  
アメリカ合衆国 07090 ニュージャージ  
一州 ウエストフィールド ゴールド エ  
ッジ 210

(72)発明者 フランク・ジェイ. セナ  
アメリカ合衆国 11223 ニューヨーク州  
ブルックリン アベニュー ティー 369

(72)発明者 フィル・ジェイ. オーツ  
アメリカ合衆国 07945 ニュージャージ  
一州 メンダム グレンガリイ ドライブ  
26

(72)発明者 マニュエル・エム. ローク  
アメリカ合衆国 07110 ニュージャージ  
一州 ナットレイ ハリソン ストリート  
260

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**